

NERVOUS DISEASE SYMPTOM-TREATING AGENT COMPRISING PTERIN DERIVATIVE

Publication number: JP5194229 (A)

Publication date: 1993-08-03

Inventor(s): HANSUUKURISUTOFU KURUTEIUSU;
HAINRITSUHIIGEORUKU MIYURUDONA; AAROISU
NIIDAABIIZERU +

Applicant(s): KANEGAFUCHI CHEMICAL IND +

Classification:


- **international:** **A61K31/505; A61K31/51; A61K31/519; A61K31/525;
A61P25/00; A61P25/24; A61P25/26; A61P43/00; C07D475/04;
A61K31/505; A61K31/506; A61K31/519; A61P25/00;
A61P43/00; C07D475/00; (IPC1-7): A61K31/505; C07D475/04**


- **European:** A61K31/505; A61K31/525


Application number: JP19920257964 19920928


Priority number(s): CH19820001300 19820303


Also published as:

 US4774244 (A)

 JP2262517 (A)

 US4758571 (A)

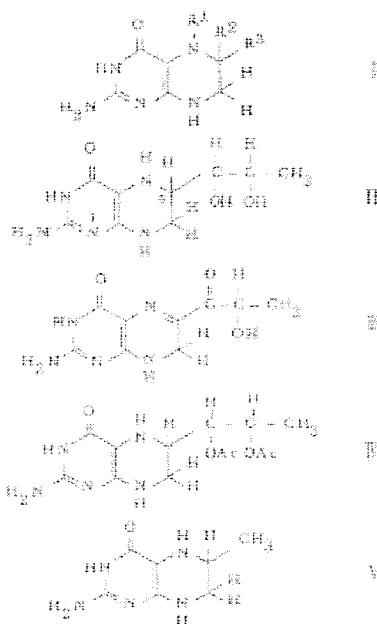
 JP59025323 (A)

 JP3069890 (B)

Abstract of JP 5194229 (A)

PURPOSE:To provide an agent for treating performance disorders, concentration disorders, paroxysmal anesthesia, akinesia, shivering or emotional unstable type atrabiliary symptom, i.e., nervous diseases, containing a specific pterin derivative as an active ingredient.

CONSTITUTION:A nervous disease-treating agent contains a compound of formula I [R<1>, R<2> are H or together form a single bond; when R<1>, R<2> are the H, R<3> is -CH₃, L-erythro-CH(OH)CH(OH)CH₃, -CH(OCOCH₃)CH(OCOCH₃)CH₃; when R<1>, R<2> are the single bonds, R<3> is -COCH(OH)CH₃]. The compound of formula I includes L-erythro-5,6,7,8-tetrahydrobiopterin of formula II, L-sepiapterin of formula III, 1',2'-diacetyl-5,6,7,8-tetrahydrobiopterin of formula IV and 6-methyl-5,6,7,8-tetrahydropterin of formula V. These are effective for the treatment of Parkinson's disease patients and depression patients.



Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-194229

(43)公開日 平成5年(1993)8月3日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/505	A A B	7252-4C		
	A A K	7252-4C		
	A E D	7252-4C		

// C 0 7 D 475/04

審査請求 有 発明の数1(全 4 頁)

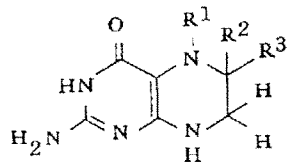
(21)出願番号	特願平4-257964	(71)出願人	000000941
(62)分割の表示	特願昭58-35200の分割		鐘淵化学工業株式会社
(22)出願日	昭和58年(1983)3月2日		大阪府大阪市北区中之島3丁目2番4号
(31)優先権主張番号	1 3 0 0 / 8 2	(72)発明者	ハンス・クリストフ・クルティウス
(32)優先日	1982年3月3日		スイス国ツェー・ハー-8702ツォリコン、
(33)優先権主張国	スイス (CH)		レーブビーゼンストラッセ64番
		(72)発明者	ハインリッヒ・ゲオルク・ミュルドナー
			ドイツ連邦共和国デー-6940バインハイ
			ム、ベルグストラッセ、フープベルグベッ
			ク2番
		(72)発明者	アーロイス・ニーダービーゼル
			スイス国ツェー・ハー-8122プファフハウ
			ゼン、ゲーテンハウゼンストラッセ9番
		(74)代理人	弁理士 青山 葆 (外1名)

(54)【発明の名称】 プテリン誘導体からなる精神疾患症状の治療剤

(57)【要約】

【構成】 一般式

【化1】



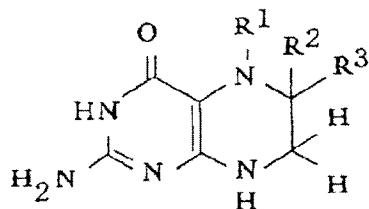
〔式中、R¹およびR²は、それぞれ水素原子を示すかまたは一緒になって単結合を示し、R¹およびR²が水素原子を示す場合には、R³は-CH₃、-L-エリスロ-CH(OH)CH(OH)CH₃、または-CH(OCOCH₃)CH(OCOCH₃)CH₃を示し、R¹およびR²が一緒になって単結合を示す場合には、R³は-COCH(OH)CH₃を示す〕で示されるプテリン誘導体を主成分とする剤。

【効果】 うつ病およびパーキンソン病の治療に有効である。

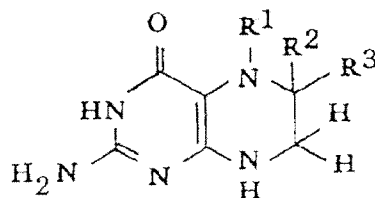
【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式

【化1】



〔式中、 R^1 および R^2 は、それぞれ水素原子を示すかまたは一緒になって単結合を示し、 R^1 および R^2 が水素原子を示す場合には、 R^3 は $-\text{CH}_3$ 、 $\text{L-エリスロ-CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、または $-\text{CH}(\text{OCOC}\text{H}_3)\text{CH}(\text{OCOC}\text{H}_3)\text{CH}_3$ を示し、 R^1 および R^2 が一緒になって単結合を示す場合には、 R^3 は $-\text{COC}\text{H}(\text{OH})\text{CH}_3$ を示す〕で示されるプテリン誘導体を主成分とする、動作障害、集中障害、発作的無感覚（閑散、無能、悲哀感）、運動不能、振戦または情緒不安定型のうつ症状の治療剤。



(I)

〔式中、 R^1 および R^2 は、それぞれ水素原子を示すかまたは一緒になって単結合を示し、 R^1 および R^2 が水素原子を示す場合には、 R^3 は $-\text{CH}_3$ 、 $\text{L-エリスロ-CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、または $-\text{CH}(\text{OCOC}\text{H}_3)\text{CH}(\text{OCOC}\text{H}_3)\text{CH}_3$ を示し、 R^1 および R^2 が一緒になって単結合を示す場合には、 R^3 は $-\text{COC}\text{H}(\text{OH})\text{CH}_3$ を示す〕で示される化合物、すなわち $\text{L-エリスロ-5,6,7,8-テトラヒドロピオプテリン}$ （以下 BH_4 と略記する）、 セピアプテリン 、 $1'$ 、 $2'$ -ジアセチル- $5,6,7,8$ -テトラヒドロピオプテリンおよび 6 -メチル- $5,6,7,8$ -テトラヒドロピオプテリン

【化3】

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】この発明は、プテリン誘導体からなる精神疾患症状の治療剤に関するものである。

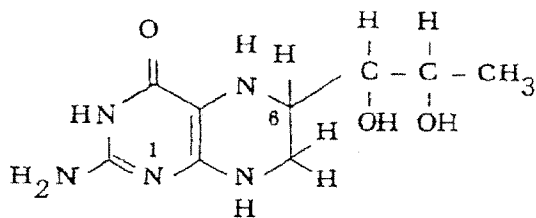
【0002】

【従来の技術】 $\text{L-エリスロ-5,6,7,8-テトラヒドロピオプテリン}$ が、 $\text{フェニルアラニン-4-ヒドロキシラーゼ}$ （酵素番号1.14.16.1）、 チロジン-3-ヒドロキシラーゼ （酵素番号1.14.16.2）および $\text{トリプトファン-5-ヒドロキシラーゼ}$ （酵素番号1.14.16.4）の天然の補酵素であることは知られている（V. マッセイ、P. ヘンリヒ「 ジ・エンザイムス 」（PD. ボイヤー編）第3版第12巻第191-252頁、アカデミック・プレス・インコーポレイテッド（ニューヨーク）1975年発行）。後二者は、神経伝達物質ドーパミンおよびセロトニンの生合成において重要な酵素である。

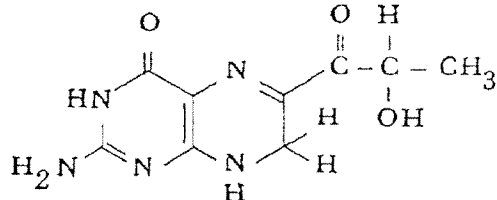
【0003】

【発明の構成】驚くべきことに、下記一般式

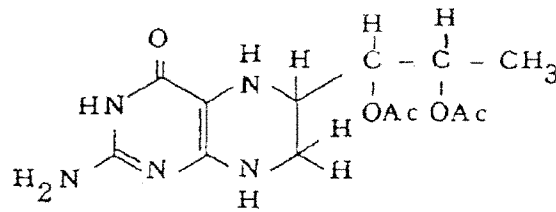
【化2】

 L-エリスロ-5,6,7,8-

テトラヒドロピオプテリン

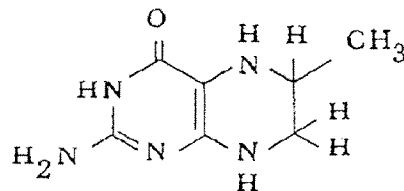
 L-セピアプテリン

【化4】



1, 2' - ジアセチル - 5, 6, 7, 8 -

テトラヒドロピオプテリン



6 - メチル - 5, 6, 7, 8 -

テトラヒドロプテリン

が、パーキンソン病患者およびうつ病患者の治療に有効なことが判明した。

【0004】うつ病の患者はすべて、市販の抗うつ剤により、また一部は種々の神経弛緩剤により前処置されていた。患者の一部は、投与された医薬に反応せず、臨床的な容態像は変わらなかった。BH₄ 1g (アスコルビン酸100mgを加えることにより酸化に対して安定化したもの) をオレンジ果汁に入れて経口投与すると、約4-5時間後に重いうつ病の臨床像が急に改善された。患者の他の一部は同じく抗うつ剤による前処置を受けていた。これらの患者は、大雑把な臨床経験によると、1つの抗うつ薬剤に肯定的な応答をした。効果は1ないし3週間の間普通に出現した。投薬を中止すると再び元の状態にもどった。その後、BH₄を上記のようにして投与したところ、古い抗うつ剤による治療とは対照的に、短時間(4-5時間)内に臨床状態が急に改善された。副作用は認められなかった。抗うつ剤および神経弛緩剤の最初の投与の際に見られる普通の副作用(植物および錐体外性のもの)はどの時点でも起こらなかった。BH₄の投与中止後、12ないし16時間後に再び元の状態にもどった。

【0005】まず、制止性うつ病タイプの内因性うつ病の症候を示すと次の通りである。

1. 動作障害(運動経過および思考経過の緩徐化を伴う精神行動および運動行為の自発性の欠如)
2. 集中障害
3. 発作的無感覚(閑散、無能、悲哀感)
4. 特に朝の不满感情

5. 強い体重減少

6. 睡眠障害

(1) 内因性うつ病の29歳の男性(家族性素質)。上記症候1ないし6を全部明確に示し、極めて強い体重減少、うつ状態の反復があり、これらは治療されていない。疾患の持続中、非社会的彷徨と高度の自殺企図があった。BH₄を投与すると、抗うつ剤の治療をしなくても、4-5時間後に症候1、2および3がほとんど消失するかまたはもはや認められなくなった。症候4、5および6については、これらは長時間後にはじめて消失すべきものであるから、ここに記載しない。

(2) 内因性うつ病の43歳の男性。母親は慢性うつ病で、(1)のような症候に加えて、罪責感が記載されている。10年来入院し、抗うつ剤による治療を受けたが、十分な成果がえられなかった。BH₄の投与後、容態像の急速な改善が上記のような形で現れた。被検パーキンソン病患者は、L-ドーパおよびプロモクリプチンメジラート(パーロデル、プラビデル)による前処置を受け、若干臨床像の改善が見られた。この処置による効果の発現は、6日後に確認された。BH₄では、甚大かつ急速な効果発現に加えて、存在している苦痛のほぼ完全な改善が見られた。

【0006】症例

パーキンソン病に特徴的な3症候は、運動不能(緩徐、不完全な、かつ運動の自発性減少を印象づける行動)、振戦(行動および姿勢維持の際は弱く、精神激動の際は強い)およびうつ状態(情緒不安定型の)である。

(1) 特発性パーキンソン病の72歳の女性(家族性素

質)。顕著な症候を示す。B_H₄の経口投与約4-5時間後3症候群はほとんど消失したが、このような結果はL-ドーパによる処置後には見られないものである。

(2) 同様な経過は、特発性パーキンソン病の62歳の男性をB_H₄で処置したときにも見られた。

【0007】また、効果は、生化学的に証明することも

できる。例えば、制止性内因性うつ病の患者2名にテトラヒドロbiopterin・2HCl (B_H₄) 1g、またはジアセチルテトラヒドロbiopterin・2HCl 0.9gを投与後、第1表に示す濃度のbiopterin、ドーパミンおよびセロトニンが尿中に検出された。

【表1】

第 1 表

各制止性うつ病患者にテトラヒドロbiopterinまたはジアセチルテトラヒドロbiopterinを経口投与後のbiopterin、ドーパミン、セロトニン尿中排泄

採尿時間(時間)	テトラヒドロbiopterin・2HCl 1g投与後の濃度			1,2'-ジアセチルテトラヒドロbiopterin・2HCl 0.9g投与後の濃度		
	biopterin (nmol / クレアチニンmol)	ドーパミン (μmol / クレアチニンmol)	セロトニン (μmol / クレアチニンmol)	biopterin (nmol / クレアチニンmol)	ドーパミン (μmol / クレアチニンmol)	セロトニン (μmol / クレアチニンmol)
0	0.36	1.47	3.0	0.90	7.8	2.4
2	1.36	2.08	4.2	0.77	1.80	3.4
4	6.71	2.20	6.0	1.13	2.00	5.7
8-10	6.04	2.20	4.0	-	-	-
12	0.91	2.10	3.4	0.82	5.8	6.1
正常範囲	0.31- 1.09	7.0- 17.0	2.2- 6.0	0.31- 1.09	7.0- 17.0	2.2- 6.0

尿中biopterin濃度の増加は、投与したテトラヒドロbiopterinが少なくとも一部吸収されたこと、およびジアセチルのエステル基が内部で加水分解されたことを示す。上記の表から、2種の神経伝達物質の当初値が一部で基準の下部の領域にあり、テトラヒドロbiopterinまたはジアセチルテトラヒドロbiopterinによる処置中に上昇したことがわかる。これは、臨床的に見られた改善と平行関係にある。

【0008】パーキンソン病またはうつ病患者の治療は、1g/日(約15mg/体重kg)のオーダーの初期投与量で開始し、例えば2日目500mg(約7.5mg/kg)、3日目以後毎日200mg/日(約3mg/kg)の投与量で続けられる。この発明の組成物は、所望の投与方法に応じて、例えば錠剤、丸剤、カプセル剤、粉剤、液剤、けんだく剤等の固体または液体の投与形態にすることができる。また組成物は、前記一般式(I)の化合物に加えて、慣用される医薬用担体または賦形剤を含み、さらに他の医薬を含むことができる。

【0009】以下に示す実施例は、この発明を説明するものであって、これを限定するものではない。なお、実施例中有効成分とあるのは、一般式(I)の化合物の任意の1つを示す。

実施例1

有効成分 1g
アスコルビン酸 100mg
オレンジ果汁 200ml

上記を混合して液剤とする。

実施例2

有効成分 100mg
乳糖 150mg

上記を混合してゼラチン硬カプセルに充填する。

実施例3

有効成分 50mg
コーンスターチ 50mg
乳糖 150mg

上記を混合し打錠して錠剤とする。